

JP 49-66660 A

## Description

## 1. Title of the invention

Process for asymmetric production of chrysanthemic acid ester

## 2. Scope of claims for patent

Process for production of an optically active chrysanthemic acid ester which comprises the first step comprising reacting a diazomalonic acid diester with 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene in the presence of a copper complex having an asymmetric ligand to produce an optically active 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid diester and the second step comprising conducting partial hydrolysis reaction of the above-mentioned optically active dicarboxylic acid diester followed by conducting decarboxylation reaction to produce an optically active chrysanthemic acid ester.

## 3. Detailed Description of the Invention

The present invention relates to a process for asymmetric production of chrysanthemic acid ester.

For more detail, the present invention is a process for production of an optically active chrysanthemic acid ester which comprises the first step comprising reacting a diazomalonic acid diester with 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene

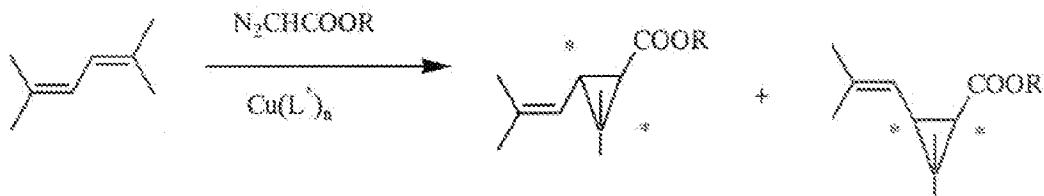
in the presence of a copper complex having an asymmetric ligand to produce an optically active 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid diester and the second step comprising conducting partial hydrolysis reaction of the above-mentioned optically active dicarboxylic acid diester followed by conducting decarboxylation reaction to produce an optically active chrysanthemic acid ester.

2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1-carboxylic acid diester (hereinafter, referred to as the chrysanthemic acid) is an important material as a raw material of synthesized pyrethroid type insecticides, and since it has two asymmetric carbons within a molecule, there are four stereoisomers of d-trans, l-trans, d-cis and l-cis isomers. Among them, it has been known that d-trans and d-cis isomers are especially effective as the raw materials of insecticides. The chrysanthemic acid which can be obtained from natural pyrethrum has a trans-structure.

Two methods are considered to produce an optically active chrysanthemic acid using synthetic method. One is a method comprising conducting the optical resolution of racemic body once produced and the other is a method comprising conducting directly asymmetric synthesis of it.

The present inventors have been confirmed in studied

of the asymmetric synthesis of the chrysanthemic acid ester, and we have ever found that a process for production of an optically active chrysanthemic acid ester comprising reacting a diazoacetate with 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene in the presence of a copper complex having an asymmetric ligand.



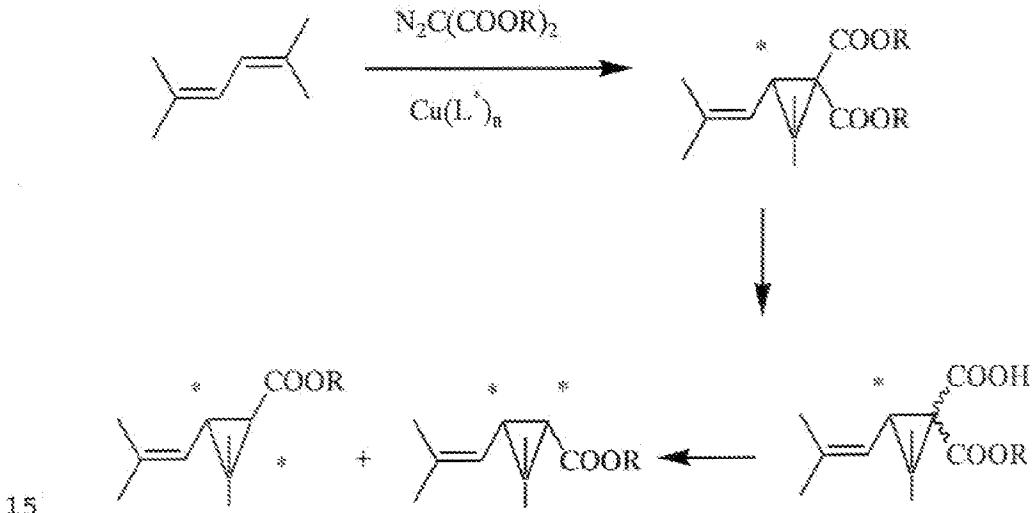
However, in the former invention, an object of selectively producing only desired one kind among four kinds of stereoisomers of chrysanthemic acid was not necessarily achieved, since in this case, the chrysanthemic acid ester was always produced in a form of mixture of trans and cis isomers and even if an asymmetric synthesis of d-isomer is succeeded for trans isomer, it is difficult to predict if excess d-isomer is obtained or excess l-isomer is obtained for cis-isomer.

If the asymmetric synthesis of a combination of d-trans and l-cis isomers can be achieved, this method can become an important process for stereoselective production of only d-trans isomer, since l-cis isomer can be easily derived to d-trans isomer by epimerization reaction.

The present inventors focused on these points and have

more intensively studied and, as a result, they completed newly the present invention.

That is, as described above, the present invention is a process for production of an optically active chrysanthemic acid ester which comprises the first step comprising reacting a diazomalic acid diester with 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene in the presence of a copper complex having an asymmetric ligand to produce an optically active 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid diester and the second step comprising conducting partial hydrolysis reaction of the above-mentioned optically active dicarboxylic acid diester followed by conducting decarboxylation reaction to produce an optically active chrysanthemic acid ester.



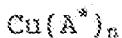
The method for conducting the present invention will be illustrated in detail.

In the first step comprising reacting a diazomalic acid diester with 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene in the presence of a copper complex having an asymmetric ligand to produce an optically active 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid diester, the asymmetric ligand of the asymmetric copper complex used as the catalyst is not particularly limited as far as it has an asymmetric structure and is a neutral molecule or ion having an ability of coordinating to copper or copper ion. Examples of the atom coordinating to copper atom include nitrogen, phosphorous, arsenic, antimony, oxygen, sulfur and selenium, and an asymmetric molecule or ion including at least one or more kind among these coordinating atoms is used as the asymmetric ligand. A copper complex including a ligand or anion having a symmetric structure in addition to the asymmetric ligand is also effective. The copper valance may be any of 0, 1 and 2. In actually conducting the reaction, the copper complex may be soluble and insoluble in the reaction system. The catalyst recovered and purified by adequate methods can be used again.

The asymmetric copper complex used as the catalyst and the asymmetric ligand thereof in the first step will be further illustrated.

Among complexes including divalent copper, an

asymmetric complex represented by the below formula:



wherein A is an anion having an asymmetric structure and the charge is generally -1 or -2 and n is representatively 5 2 or 1 depending on it, , is especially effective. The complex having two kinds of anion whose charge is -1 is also effective.

The anion having the asymmetric structure is not particularly limited, and it is convenient that the 10 conjugated base of following compounds is used.

Examples of these compound include  $\beta$ -dicarbonyl compound,  $\beta$ -ketoimine, oxyimine, aminoalcohol, amino acid, and carboxylic acid all which have an asymmetric structure.

Among the above-mentioned asymmetric oxyamines, a 15 Schiff base derived from an asymmetric primary amine and salicylaldehyde derivative is especially superior.

The alcohol part of the diazomalic acid diester used in the first step is not particularly limited, and a lower aliphatic alcohol is generally used.

20 The method of the first step can be conducted in the absence of a solvent and in 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene and conducted by diluting a suitable solvent.

The reaction temperature in conducting the method of the first step is not particularly limited, and a range of 25 -50°C to 150°C is usually suitable. Especially, in the

case of conducting reaction at a melting point (15°C) of 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene or less, a suitable solvent is preferably added to the reaction system. Examples of the suitable solvent include an alkyl-substituted benzene derivative such as toluene.

Next, among the method of the present invention, the second step comprising producing an optically active chrysanthemic acid ester from 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid diester will be illustrated.

Methods for producing an optically inactive chrysanthemic acid ester from an optically inactive dicarboxylic acid diester described above have been known (Bull. Soc. Chim. France, 1411 (1967)).

The present step is usually carried out by next two steps reaction. That is, the first reaction comprising hydrolyzing the above-mentioned optically active dicarboxylic acid diester partially to derive to the optically active 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid monoester and the second reaction comprising conducting decarboxylation of the above-mentioned optically active dicarboxylic acid monoester to derive to the optically active chrysanthemic acid ester.

The method using for the first partial hydrolysis

reaction is not particularly limited, and heating in water or a suitable water-containing solvent and in the presence of an alkali such as sodium hydroxide and potassium hydroxide is usually convenient.

5       The method using for the second decarboxylation reaction is not particularly limited, and the method comprising heating with an amine such as quinoline, 2,2'-bipyridyl and 1,10-phenanthrene in the presence of a catalyst such as copper powder, an inorganic copper salt or 10 an organic copper salt is usually conducted.

The present invention will be illustrated in more detail by way of Examples, but off course, the present invention is not limited by these Examples.

15     Example 1

First step

3.7 g of copper bis[N-S- $\alpha$ -phenyl- $\beta$ -(p-tolyl)ethyl-salicylaldeiminato] was dissolved in 35 g of 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene and a mixture of 20 g of diethyl diazomalonate and 24 g of the above-mentioned diene was 20 added dropwise thereto over 12 hours. The reaction was conducted with enough stirring under an atmosphere of nitrogen and at first, by heating to 90°C until starting to generate nitrogen gas and then the reaction temperature was 25 kept at 50°C. After detecting generating no nitrogen gas,

unreacted diene was removed by distillation from the reaction mixture under reduced pressure. The residue was further distilled under reduced pressure to obtain 17 g of diethyl 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate at boiling point 100°C/2 mmHg as an oily product (Yield: 59%). Optical rotation  $\alpha_0$  was -0.46°,  $\alpha_{546}$  was -1.20° and  $\alpha_{436}$  was -2.34° (not dilute, 1 dm).

Second step

(1) Partial hydrolysis reaction

16.5 g of dicarboxylic acid diester obtained in the first step and 4.0 g of potassium hydroxide were dissolved in a solution of 100 ml of water and 100 ml of ethanol, and the mixture was heated and stirred under reflux for 7 hours. Ethanol was removed by distillation from the reaction mixture and then, the acidic product was extracted with ether. The extract was dried over sodium sulfate and then, ether was removed by distillation under reduced pressure to obtain 12.9 g of 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid monoethyl ester as an oily material (Yield: 87%). Optical rotation  $\alpha_0$  was -0.29°,  $\alpha_{546}$  was -0.38° and  $\alpha_{436}$  was -0.87° (not dilute, 1 dm).

(2) Decarboxylation reaction

11.8 g of the dicarboxylic acid monoester obtained in the above reaction was dissolved in 20 ml of

benzene and the resultant was added dropwise over about 1 hour into a mixture of 2.0 g of copper powder and 50 g of quinoline which kept at about 200°C. Stirring was further continued at the same temperature for 1 hour and generation 5 of carbon dioxide was not detected. The reaction mixture was cooled and then, acidified by dilute hydrochloric acid and the neutral product was extracted with ether. the extract was washed with dilute alkali and water, and then, dried over sodium sulfate. The residue obtained by 10 removing ether by distillation from it was further distilled under reduced pressure to obtain 6.3 g of an oily product at boiling point 40°C to 60°C/2 mmHg. This product was analyzed by gas chromatography, IR, NMR and MS to confirm a mixture comprising trans isomer of ethyl chrysanthemate (34%), cis isomer of ethyl chrysanthemate 15 (31%) and unknown neutral material (35%). Optical rotation showed  $\alpha_D +0.38^\circ$  (not dilute, 1 dm) as mixture.

This sample was hydrolyzed and trans-chrysanthemic acid obtained was isolated and purified. Optical rotation 20  $[\alpha]_D +0.35^\circ$  ( $\alpha 8.0$ , chloroform) as mixture.

## 公開特許公報



特許公報

昭和47年10月26日

12,000円

特許庁長官 三宅 幸夫 殿

## 1. 発明の名前

第一著鏡エヌステルの不整合成法

## 2. 発明者

住所 大阪府高槻市宮田町2丁目27番1号  
氏名 長谷川 順一 (ほか1名)

## 3. 採許出願人

住所 大阪市東区北浜5丁目15番地  
名称 (203) 住友化学工業株式会社  
代表者 長谷川 順一

## 4. 代理人

住所 大阪市東区北浜5丁目15番地  
住友化学工業株式会社内  
氏名 井理士 (3819番)

## 第 一 種

## 1. 発明の名前

第一著鏡エヌステルの不整合成法

## 2. 特許請求の範囲

不均整を配位子を有する無機体の存在下に、  
タツマロン酸ジエヌステルと、ターナメチル  
ース、ターヘキサジエシトを反応させ、光学活性を2、2'-  
ターナメチル-3-(2-メチルプロペニル)シタ  
ロブロバン-1、ノーナカルボン酸ジエヌステル  
を製造する第一工程および光学活性を上記ジカ  
ルボン酸ジエヌステルを部分加水分解反応、ついで脱炭酸反応させて、光学活性な第一著鏡エヌ  
ステルを製造する第二工程よりなることを特徴と  
する光学活性第一著鏡エヌステルの製造方法であ  
る。

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は第一著鏡エヌステルの不整合成法に関するものである。

さもなくわしくいふとば。本発明は不均整を配  
位子を有する無機体の存在下に、タツマロン

①特開昭 49-66660

③公開日 昭49.(1974)6.27

②特願昭 47-107722

②出願日 昭47(1972)10.26

審査請求 未請求 (全4頁)

序内整理番号

④日本分類

6742 43	16 086
6939 4A	1300421.1
6512 4A	13001
7308 4A	13002

酸ジエヌステルと、ターナメチル-2、ターヘ  
キサジエンとを反応させ、光学活性を2、2'-  
ターナメチル-3-(2-メチルプロペニル)シタ  
ロブロバン-1、ノーナカルボン酸ジエヌステル  
を製造する第一工程および光学活性を上記ジカ  
ルボン酸ジエヌステルを部分加水分解反応、ついで脱炭酸反応させて、光学活性な第一著鏡エヌ  
ステルを製造する第二工程よりなることを特徴と  
する光学活性第一著鏡エヌステルの製造方法であ  
る。

2、2'-ターナメチル-3-(2-メチルプロペ  
ニル)シタロブロバン-1カルボン酸(以下  
第一著鏡といふ)は合成ビレスコイド系殺虫劑  
の原料として重要な物質であるが、一方子中に  
2個の不整炭素を有してあり、そのため2-オクタ  
ンス、オクトラーンス、ターペスなどターペス  
の半量の立体異性体をして存在する。これらの中  
うち、殺虫剤の原料としては、オクトラーンス  
およびターペスが特に有効であることが知ら  
れている。また天然の殺虫剤より得られる第一

著者もモートランス構造を有している。

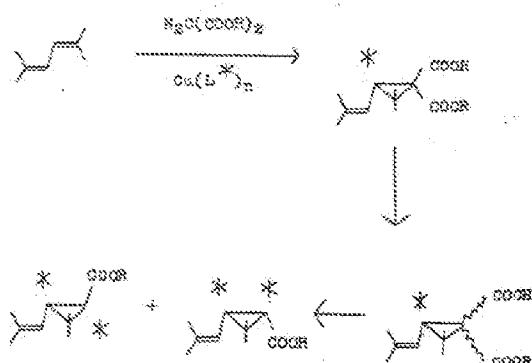
合成的手法により光学活性第一著者を得るには二つの方法が考案される。一つは一旦合成したラセミ体を光学分割するものであり、もう一つは直接不対合成する方法である。

本発明者はかかる第一著者エステルの不対合成法について研究を重ねてきたが、先に不均整な配位子を有する錯体の存在下に、ジアゾ酢酸エステルと2-メチル-2-エトキセタゲンとの反応させることを特徴とする光学活性第一著者エステルの製造方法と以下説明とおりを見出した。



しかしながら著者別の方法においては、第一著者の西側の立体異性体のうち、希望する一種のもののみを選択的に合成するという目的は

ジメチル-3-(2-メチルプロピオニル)シクロブタン-1-ノ、ノーフカルボン酸ジエステルを製造する第一工場および光学活性な上記ジカルボン酸ジエステルを部分加水分解反応、ついて脱羧反応させて、光学活性な第一著者エステルを製造する第二工場よりなることを特徴とする光学活性第一著者エステルの製造方法である。



特開昭4-66666の如きも達成されたかった。というのはこの場合、生成する第一著者エステルは常にミクスト体とラセミ体の混合物であって、しかもまたモートランス体についてはラセミ体の不対合成に成功しても、エステルについてはラセミが過剰に導かれるか、ラセミが過剰に導かれるか、予測が許されなかつたからである。

ところがもしモートランス体とラセミ体の組合せの不対合成が達成できれば、これはモートランス体のみを立体選択的に合成する有力な方法をさううる。というのもラセミ体はビ化反応により容易にモートランス体に導びくことができるからである。

このような点に着目して、本発明者はさらに研究を重ねた結果、新たに本発明を実現するに至った。

すなわち、本発明は前述のように、不均整な配位子を有する錯体の存在下に、ジアゾカルボン酸ジエステルと2-メチル-2-エトキセタゲンとの反応を行ない、光学活性な2-メチル-2-(2-メチルプロピオニル)シクロブタン-1-ノ、ノーフカルボン酸ジエステルを製造する第一工場において、無機として用いられる不均整錯体の不均整配位子としては、不均整な錯体をもち、しかも網あるいは網イオンで配位する能力のある中性分子またはイオンであるから導く難い。網に対する配位原子としては水素などが、窒素、リン、セメント、アンチモン、酸素、イオウ、セレンなどをあげることができ、これらの配位原子のうち少なくとも一箇以上をふくむ不均整な分子またはイオンが不均整配位子として用いられる。また不均整配位子を通常に均整構造を有する配位子あるいは電子イオンをふくむ錯体を有効である。錯の電子数に限っては4、5あるが

本発明を実現する方法について詳説に説明する。

まず不均整な配位子を有する錯体の存在下に、ジアゾカルボン酸ジエステルと2-メチル-2-エトキセタゲンとの反応を行ない、光学活性な2-メチル-2-(2-メチルプロピオニル)シクロブタン-1-ノ、ノーフカルボン酸ジエステルを製造する第一工場において、無機として用いられる不均整錯体の不均整配位子としては、不均整な錯体をもち、しかも網あるいは網イオンで配位する能力のある中性分子またはイオンであるから導く難い。網に対する配位原子としては水素などが、窒素、リン、セメント、アンチモン、酸素、イオウ、セレンなどをあげることができ、これらの配位原子のうち少なくとも一箇以上をふくむ不均整な分子またはイオンが不均整配位子として用いられる。また不均整配位子を通常に均整構造を有する配位子あるいは電子イオンをふくむ錯体を有効である。錯の電子数に限っては4、5あるが

は又のいずれであつてもよい。実際に反応を行なうにあたっては、無機塩が反応系に可溶であるかあるいは不溶であるかには拘束されない。通常き方法により回収、精製した無機は再度使用することができる。

第一工程の反応において、触媒として用いられる不均電子供体とその不均電子供体子についてさらに説明を加える。

この項を含む総体のうち次の一般式で表わされるようす不均電子供体が特に有効である。



ここでAは不均電子を導進を有する陰イオンである。その荷電は一般に-1または-2であり、それに応じてAはそれをもつた-1の価をとる。また荷電が-1の陰イオンと複合をもつた総体も有効である。

不均電子導進を有する陰イオンとしては特に触媒はないが、次のような化合物の共役塩基を用いるのが特に便利である。

するものが挙げられる。通常無機としては、たとえばトルエンのようすアルキル置換ベンゼン等総体があげられる。

つぎに本発明の方針のうち光学活性分子、2-ジメチル-3-(2-メチルプロペニル)タクロブロバン-4-ノウカカルボン酸ジエステルより光学不活性第一級酸エステルを導く方法について説明する。

成れ光学不活性上記ジカルボン酸ジエステルより光学不活性第一級酸エステルを導く方法は公知である(仏特、Soc. Chim. France, 1971年(アラモア年))。

本工程も通常は次の二段階の反応により実施される。すなわち、光学活性上記ジカルボン酸ジエステルを組合して水分解して光学活性を2-エーテル-3-メチル-3-(2-メチルプロペニル)シタコブロバン-4-ノウカカルボン酸セノエステルに導びく第一段の反応および光学活性上記ジカルボン酸セノエステルを脱炭酸させ、光学活性第一級酸エステルに導びく第二段の反応である。

第一の部分加水分解反応に用いられる方法としては、特に触媒はないが、通常は水素化ナト

ムガルバニウム化合物、チークトイシン、オキシトイシン、アミノアルコール、アミノ酸、カルボン酸などをあげることができる。

上記不均電子オキシトイシンのほかでは、不均電子第一級アミンとセリウムアルデヒド導体より導かれるシップ塩基が特に優れている。

第一工程の方法に用いられるタツマロン酸ジエステルのアルコール液としては、特に触媒はないが、一般的低級脂肪族アルコールが用いられる。

第一工程の方法は、無溶媒でも、オーダクルーム、ギーケキサクリン中で実施することも可能であるが、通常溶媒で希釈して反応を行なわせるなどできる。

第一工程の方法を行なう際の反応温度としては、特に制限はないが通常は-10°Cから150°Cまでの間が適当である。等温反応を3, タツマロン酸ジエステルの融点(-15°C)以下で行なう時は、反応系に過剰な溶媒を添加

リタム、水酸化カリウムのようなアルカリの存在下、水あるいは溶媒を含む溶液中で導熱するものが便利である。

第二の脱炭酸反応に用いられる方法としては、特に触媒はないが、通常は溶剤あるいは無機、有機溶媒のようす無機の存在下、キノラン、2, ジメチルビリジンあるいは2, 10-アフェナントレンのようすアミン等とともに加熱する方法がとられる。

以下に実施例をあげて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明がもちろんこれらのみに限定されるものではない。

#### 実施例1

##### 第一工程

ビス(2-エチル-2-アーフニカルバニル)(タツマロン酸ジカルボン酸セノエステル)エテル-オキシアルデヒドナトリウムを2, ナツマチルヘム、ギーケキサクリンアルコールとし、ここへジアグリコリン酸ジカルボニルと上記ジエンヨウタとの混合物を1.5時間かけて滴下した。

反応は液素雰囲気下、十分攪拌して行ない、反応温度については最初液素ガスの発生が始まるまででは約10℃まで加熱したが。その後は約20℃に保つた。もはや液素ガスの発生が認められなくなった後、反応混合物より未反応のグリーンを減圧下で留去した。残り物をさらに減圧で蒸留すると、沸点100℃/2mmHgでは、メタメチルエーテル(2-メチルプロペニル)シクロオクタジメチル(叔辛基)が液体生成物として得られた。旋光度は $\alpha_D^{20} = +0.46^\circ$ 、 $\alpha_{D20} = +1.29^\circ$ 、 $\alpha_{D25} = +1.34^\circ$ (無希釈、1cm)であった。

## 第二工程

### (1) 部分加水分解反応

第一工程で得たシカルボン酸ジエステル $\beta, \gamma$ -オキシおよび水素化カリウム $\beta, \gamma$ -オキシ、水100ccおよびエタノール100ccの溶液にとめし、混合物を還流下、2時間加熱攪拌した。反応混合物よりエタノ

ールを減圧で留去した後、残り物をエーテルで抽出した。抽出液を芒硝で乾燥後、エーテルを減圧留去すると、メタメチルエーテル(2-メチルプロペニル)シクロオクタジメチル(2-メチルプロペニル)メタカルボン酸モノエテル $\beta, \gamma$ -オキシ(収率57%)が液体として得られた。旋光度は $\alpha_D^{20} = +0.27^\circ$ 、 $\alpha_{D20} = +0.38^\circ$ 、 $\alpha_{D25} = +0.67^\circ$ (無希釈、1cm)であった。

## 脱炭酸反応

先の反応で得たメタカルボン酸モノエステル $\beta, \gamma$ -オキシをベンゼンゼンより析出させし、これを約200℃に保った繩板2.0gとキノリン50ccの混合物中へ、約1時間かけて落下した。さらにも時間同様で搅拌をつづけると、もはや液態ガスの発生は認められなかった。反応混合物を芒硝で乾燥後、各試験で無性とし、中性生成物をエーテルで抽出した。抽出液を芒硝でカリおよび水で洗浄したのち、芒硝で乾燥し

た。エーテルを減圧留去した残り物をさらに減圧蒸留すると沸点 $+0^\circ\text{C} \sim +6.0^\circ\text{C}$ /2mmHgで液体生成物 $\beta, \gamma$ -オキシが得られた。このものは第一種類エーテルのトランスクライド(34%)、シス体(31%)および未知中性物質(33%)よりなる混合物であることが、ガスクロマトグラフィー、IR、NMRおよびMSより判明した。旋光度は混合物のまま、 $\alpha_D^{20} = +0.38^\circ$ (無希釈、1cm)を示した。

またこのサンプルを加水分解し、得られたトランスクライド第一種類を単離、精製するを旋光度( $\alpha_D^{20} = +0.33^\circ$ ( $\beta, \gamma$ -オキシカルボン酸))を示した。

## 5.添付書類の目録

- (1) 明細書 1通 / 1頁  
説明状 1通

## 6.前記以外の発明者、特許出願人または代理人

### (1) 発明者

住 所 大阪府高槻市日吉台二番町1番7号  
氏 名 中村 勝一